

FÈVE DE CALABAR

N° 427

HISTOIRE NATURELLE, PHYSIOLOGIQUE, PHARMACEUTIQUE
ET TOXICOLOGIQUE

SYNTHÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

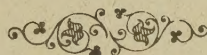
le 21 novembre 1887

PAR

R. COLLET

Né à Montfaucon (Haute-Loire)

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1^{re} classe



MONTPELLIER

IMPRIMERIE CRISTIN, SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5

SERRE ET RICOME, SUCCESEURS

1887

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

R. COLLET.

A Monsieur le Docteur CHABANACY

A MES MAITRES

MEIS ET AMICIS

R. COLLET.

INTRODUCTION.

La fève de Calabar est un de ces médicaments que l'on a pu considérer comme l'une des acquisitions les plus importantes de la matière médicale contemporaine. Elle doit cette considération à la sûreté avec laquelle elle remplit une indication qui, jusqu'à elle, manquait d'instruments : nous voulons parler de son action contractante sur la pupille.

Depuis la découverte de ses propriétés, elle a été l'objet de très nombreuses recherches chimiques et physiologiques. Bien des points restent encore à éclaircir, surtout dans son histoire chimique. Nous ne saurions y prétendre.

Notre but est de présenter ici, sous une forme succincte, un exposé aussi complet que possible de l'état de la question, en nous aidant du plus grand nombre d'observations que nous avons pu recueillir.

En raison des difficultés que présente encore l'étude chimique de la fève de Calabar, nous avons cru devoir la parcourir dans un chapitre à part, et nous avons adopté le plan suivant :

I.—Étude de la fève de Calabar aux points de vue suivants :

- 1° Origine, historique et caractères botaniques de la plante.
- Description du fruit et des semences.
- 2° Action physiologique.
- 3° Applications thérapeutiques.
- 4° Formes pharmaceutiques.

II. — Étude chimique de la fève de Calabar, comprenant :

1° Histoire de la physostigmine. — Ses caractères.

2° Étude de l'ésérine. — Difficultés qu'offre son histoire chimique. — Ses sels. — Caractères et action physiologique. — Indications thérapeutiques. — Pharmacologie.

III. — Histoire toxicologique de la fève de Calabar et de l'ésérine.

Qu'il nous soit permis, avant d'aborder notre sujet, de remercier ici tous nos Maîtres, et en particulier M. le professeur Soubeiran, pour les bienveillants conseils et les savantes leçons qu'ils nous ont prodigués pendant le cours de nos études.

FÈVE DE CALABAR

HISTOIRE NATURELLE, PHYSIOLOGIQUE, PHARMACEUTIQUE
ET TOXICOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER.

I. — HISTOIRE NATURELLE DE LA FÈVE DE CALABAR.

Origine et historique. — On désigne, sous le nom de fève de Calabar, la semence du *Physostigma venenosum*, Balf.

Cette plante est originaire du continent africain ; on la trouve sur les bords de l'ancienne rivière de Calabar, près de la baie de Biafra, dans le golfe de Guinée, à l'ouest des sources du Niger et dans le territoire d'une tribu nommée Eboe. On la rencontre près des cours d'eau ; elle se plaît surtout aux environs des terrains marécageux, sur les bords des fleuves qui constituent le delta du Niger. On l'a trouvée aussi au Gabon, près du fleuve de ce nom.

Les semences, connues dans le pays sous le nom d'Éséré ou de chop-nut, possèdent des propriétés vénéneuses très actives et sont utilisées par les tribus païennes de l'Afrique occidentale tropicale comme poison d'épreuve, surtout contre

les gens soupçonnés de sorcellerie. L'accusé est amené au temple d'une idole, et là, devant le peuple assemblé, il est obligé de mâcher la substance toxique. La dose est de 12 à 100 fèves, le plus souvent de 25 à 30. On donne aussi quelquefois l'infusion d'une même quantité. On l'administre encore sous forme d'émulsion, et même en lavement. Elle détermine le plus souvent la mort, quelquefois en une demi-heure, ordinairement avant une heure. Il est à remarquer que l'ingestion d'un petit nombre de fèves est plus dangereuse que celle de plusieurs. Dans ce dernier cas, l'estomac et l'intestin les rejettent le plus souvent aussitôt, de sorte que le poison ne fait que traverser le tube digestif. Mais alors, l'individu soupçonné d'avoir commis un crime est déclaré innocent; s'il succombe, il est regardé comme un vrai criminel: c'est une sorte de *jugement de Dieu*.

La plante n'est cultivée que pour le besoin de la justice; les endroits où elle pousse sont gardés avec un grand soin par ordre des chefs, qui la font arracher partout ailleurs. A la fin de chaque année, on la détruit en jetant dans la rivière tout l'excédant qui n'a pas été employé pour les usages judiciaires. Cette dernière portion est toujours conservée dans la case du chef.

Ces circonstances, unies à la défense de cultiver la plante dans un autre but, et à l'aversion qu'éprouvent les naturels à en livrer aux Européens, expliquent les difficultés qu'on a eues à se les procurer. Cependant des missionnaires anglais ont pu recueillir les graines jetées à la rivière comme excédant, et les envoyer en Europe sous le nom d'*ordeal Bean of old Calabar*.

Ces semences et leurs usages furent signalés pour la première fois en Angleterre par le Dr W.-F. Daniell, vers 1840, et firent plus tard l'objet d'un mémoire lu par le

même auteur, en 1846, devant la Société d'ethnologie (1). En 1855, le Dr Christison (2) fit connaître leurs propriétés actives, qui se montrèrent concentrées dans l'extrait alcoolique. Il avait fait des expériences sur lui-même; Sharpey les répéta, en 1858, sur des grenouilles.

Mais encore à cette époque, les caractères botaniques de la plante étaient inconnus : on ne pouvait obtenir d'échantillons complets, et on avait toute raison de se méfier de ceux qu'on s'était procurés à prix d'argent. Cependant, des graines, semées à Edimbourg dans le jardin de l'Université et dans celui du professeur Syme, germèrent et prospérèrent; mais quoique la plante eût poussé vigoureusement en serre chaude, elle ne put pas fleurir. C'est cependant par la comparaison de ces échantillons incomplets (faute de fleurs), avec les spécimens que l'intrépide missionnaire Baillie avait apportés du Calabar, qu'on arriva à déterminer le genre de la plante en question.

En 1859, W.-C. Thomson, missionnaire de la côte occidentale d'Afrique, envoya à Murray des renseignements précieux sur la plante qu'il avait vue en pleine vie au Calabar; il les fit suivre d'excellents spécimens. A l'aide de ces documents, le professeur Balfour put donner, le premier, une description de la plante dans un mémoire lu, le 16 janvier 1860, devant la Société royale d'Edimbourg (3).

Caractères botaniques.

Balfour nomma la nouvelle plante *Physostigma venenosum*, dénomination des plus heureuses, car elle traduit parfaite-

(1) *Edinb. New. Phil. Journ.*, 1846, XL, 313.

(2) *Edinb. Journ. of Med. sciences*, 1855, XX, 193. — *Pharm. Journ.* 1855, XIV, 470.

(3) *Edinb. Society's Transact.*, t. XXII, p. 305.

ment et le caractère le plus saillant du genre, stigmaté renflé en forme de croissant (φυσαιεν, enfler, στίγμα, stigmaté), et la propriété la plus remarquable de l'espèce. Elle fut décrite par lui comme type d'un genre nouveau, le genre *Physostigma*, alors que Murray avait proposé de le faire entrer dans le genre *Mucuna* Adans., sous le nom de *M. venenosum*, et ce genre fut rangé dans les Euphaséolées, division ou sous-tribu des Phaséolées, du groupe des Légumineuses-Papilionacées. En 1885, M. Holmes a signalé une seconde espèce dans le genre *Physostigma*, le *P. cylindrospermum*, qui contiendrait plus de matière active que le *P. venenosum*, près du double.

Caractères botaniques du genre *Physostigma*.

« Calix campanulatus, apice quadrifidus, laciniis brevibus, lacinia suprema bifida. Corolla crescentiformis, papilionacea ; vexillum recurvum apice bilobatum, basi angustatum, margine utroque auriculatum, membrana inflexa auctum, medio longitudinaliter bicallosum ; alæ abovato-oblongæ, liberæ, supra carinam conniventes, versus basin appendiculatæ. Stamina decem, dioidelpha, filamentum vexillari libero, supra basin appendiculato. Discus vaginifer. Ovarum stipitatum, 2-3 ovulatum. Stylus cum carina tortus, infra stigma subtus barbatus ; stigma obtusum, cucullo cavo oblique tectum. Legumen dehiscens, oligospermum, elliptico-oblongum, subcompressum, extus rugosum ; endocarpium intus tela laxa cellulari textum, isthmis cellulosis inter semina. Semina strophiolata, hemi-sphærico-oblonga, hilo latesulcato semicincta. Herbæ suffruticosæ volubiles, in Africa occidentali-tropica crescentes, foliis pinnatim-trifoliatis, stipellatis, floribus nodoso-racemosis, purpureis. » Balf.

Caractères de l'espèce *P. venenosum*, Balf.

C'est une plante vivace, dont le port rappelle celui du haricot commun rouge (*Phaseolus multiflorus*, Lamark) de nos jardins; mais elle est très robuste, sa tige atteignant souvent 2 à 5 centimètres d'épaisseur, et elle est volubile, grimpant jusqu'à 15 mètres et plus de long. Elle s'enroule de droite à gauche autour des arbres qui l'avoisinent. La racine, assez étendue, offre souvent de petits tubercules blancs et succulents.

La tige est cylindrique, rugueuse et grisâtre. L'écorce laisse transsuder une substance gommeuse, qui brunit en se desséchant.

Les feuilles sont alternes, larges, trifoliées, à folioles ovales, acuminées, un peu rudes, à nervures saillantes sur la face inférieure, déprimées sur la face supérieure; les pétioles sont courts, renflés et munis de deux stipelles persistantes, épaisses et aiguës. Le pétiole principal est long et pourvu de deux petites stipules triangulaires et réfléchies vers les bords.

L'inflorescence est axillaire et a la forme d'une grappe pendante et multiflore, dont l'axe primaire est marqué de nœuds irréguliers. En Europe, la plante ne peut fleurir; mais, introduite dans l'Inde et au Brésil, elle a fourni au Dr Peckolt des grappes portant chacune une trentaine de fleurs. Tantôt ces fleurs sont solitaires, tantôt elles sont réunies deux ou trois à l'aisselle de petites bractées caduques.

La fleur est de couleur rose ou purpurine, magnifiquement veinée de jaune pâle; sa forme est celle de la fleur du haricot, mais le style et la graine l'en distinguent de suite.

Le calice est campanulé, composé de 5 sépales unis, et

quadrifide, les deux sépales supérieurs étant connés dans une grande étendue; l'ensemble a une forme un peu bilabée.

La corolle est papilionacée, recourbée en forme de croissant, avec un large étendard, dont le sommet, tout à fait recourbé en arrière, est bilobé; la base, épaissie et rétrécie, offre deux petites auricules infléchies de chaque côté de l'onglet, qui est très court. Les ailes sont allongées, obovales, plus colorées; la carène est de même longueur que l'étendard, au-dessus duquel elle se prolonge en un bec spiralé; les pétales de la carène ont à la base un appendice triangulaire.

Les étamines, au nombre de dix, sont diadelphes: neuf unies par leurs filaments jusqu'aux deux tiers de leur longueur; la dixième, celle qui correspond à l'étendard, est longue, libre et présente à la base un appendice sous forme de filament. Les anthères, introrses, s'ouvrent par deux fentes longitudinales.

Le pistil est long, l'ovaire est courtement stipité et rugueux à la surface et dépourvu de poils. Il est entouré à la base d'un disque long, découpé sur son bord supérieur en dix lobes arrondis. Le style est très long, logé en partie dans la carène, dont il suit la courbure, et épaissi à ce niveau. Il est lisse, excepté sur la face concave de l'extrémité supérieure, où il présente de longs poils stigmatiques. Le stigmate est renflé et en forme de croissant; le style est développé au-dessus de la face externe de sa portion stigmatique en un important appendice triangulaire, aplati et recourbé en forme de capuchon.

Les ovules, portés sur un large placenta, formé par les bords de la suture ventrale, sont au nombre de deux à trois, incomplètement campylotropes, à micropyle dirigé en haut et en dehors et insérés sur le placenta par leur bord convexe.

Le fruit est une gousse bivalve, légèrement falciforme,

comprimée, mais convexe de chaque côté, verdâtre lorsque elle est jeune, de couleur foncée un peu plus tard ; elle est droite et ses sutures sont légèrement proéminentes, la ventrale étant cannelée. La partie intérieure du fruit est blanchâtre, molle ; les ovules y paraissent emboîtés. Lorsque la gousse a atteint son plein développement, elle est longue d'environ 17 centimètres ; sa forme est elliptique-oblongue, légèrement recourbée au sommet ; la surface extérieure de l'épicarpe est rugueuse et grisâtre, sillonnée de nervures anastomosées, qui suivent, en partie, une direction transversale, tandis que l'autre partie longe le bord du fruit.

Ce fruit mûrit toute l'année, mais la récolte la plus abondante ne se fait que dans la saison pluvieuse, c'est-à-dire depuis le mois de juin jusqu'au mois de septembre inclusivement.

Les graines, au nombre de deux à trois dans chaque fruit, pesant chacune de 2 à 4 gr., sont longues d'environ 3 centimètres et larges de 1 à 1 et demi centimètre, et séparées les unes des autres par le tissu blanchâtre de l'endocarpe. Le contour est oblong, subréniforme ; le hile, grisâtre et sillonné, présente de chaque côté des élévations brunâtres ; il se prolonge ainsi sur tout le bord convexe et placentaire de la graine. Ce bord est assez fortement arqué, depuis le micropyle, qui forme une petite dépression en entonnoir, jusqu'à l'extrémité opposée. L'autre bord est presque droit ou à peine incurvé. La surface de la graine est un peu rugueuse, mais polie ; sa coloration est d'un brun chocolat foncé, qui devient plus clair et rougeâtre sur les bords du sillon formé par le hile. Le sillon lui-même est noir et rugueux ; les cotylédons sont gros, durs, friables, blancs et adhérent au tégument ; mais en se desséchant, ils se sont rétractés et ont laissé entr'eux une vaste cavité centrale. L'air qui y est contenu fait flotter les graines à la surface de l'eau. Pour

étudier la graine, on la fait digérer pendant quelques heures dans l'eau chaude, le testa ayant été préalablement fendu ; elle se ramollit et se gonfle, de façon à permettre d'étudier facilement sa structure ; chaque cotylédon paraît alors marqué, au niveau du hile, d'un long sillon superficiel, à l'une des extrémités duquel se trouvent, au-dessous du micropyle, la tigelle et la radicule. Ces graines n'ont presque pas de goût, ou n'en ont pas davantage que la fève ordinaire. A l'état sec, elles n'ont pas d'odeur ; lorsqu'elles ont bouilli ou lorsqu'on fait évaporer leur teinture alcoolique, il s'en dégage une odeur qui rappelle celle des cantharides.

Structure microscopique (1). — Une coupe transversale des téguments et de la partie voisine d'un cotylédon, pratiquée au niveau du hile, montre que les téguments sont formés en ce point, de dehors en dedans : 1° d'une couche épidermique, formée de cellules prismatiques allongées perpendiculairement à la surface, sclérifiées et constituant l'enveloppe noire et dure de la semence. Au niveau même du hile, et à mesure qu'elles approchent de la ligne médiane de celui-ci, elles diminuent peu à peu de hauteur. Mais là, elles sont surmontées d'une autre couche des mêmes cellules sclérifiées, tapissant tout le fond du hile, sauf au niveau de la ligne médiane. Ces cellules atteignent leur maximum de longueur dans le fond même des deux sillons, situés de chaque côté de la ligne médiane, et se montrent d'autant plus courtes qu'elles se rapprochent davantage de cette ligne ou du bord externe du hile.

2° La partie interne des téguments, très adhérente aux cotylédons et colorée en brun-jaunâtre clair, a ses parois inégalement épaissies et brillantes ; l'intérieur est rempli d'une matière colorante brune. Ces cellules sont très serrées et

(1) J.-L. de Lanessan, *Manuel d'hist. nat. méd.*, 1879, p. 594.

presque quadrangulaires au-dessous de l'épiderme, puis elles deviennent peu à peu plus grandes, irrégulières et laissent entre elles de vastes méats. A leur contact avec l'embryon, elles sont de nouveau aplaties et serrées les unes contre les autres; au niveau de la ligne médiane du hile, on observe un faisceau libéro-ligneux.

3° Le tissu des cotylédons est formé de cellules d'abord triangulaires tout autour, puis larges et arrondies ou elliptiques, dans lesquelles on distingue de gros grains d'amidon elliptiques. L'iode y décèle également des matières albuminoïdes par la teinte jaune-orange qu'il leur communique.

D'après Tison (1), le principe actif se trouve dans ces particules granuleuses de protoplasma, qui seules prennent une teinte orange sous l'influence des alcalis caustiques faibles.

Action physiologique de la fève de Calabar.

Pendant un certain temps qui suivit la description donnée par Balfour, la fève de Calabar resta un simple objet de curiosité. Les premières données scientifiques sur les effets physiologiques du *P. venenosum* sont dues à Christison, qui observa sur lui-même, 15 minutes après l'ingestion de 0,63 centigr. de fève, les phénomènes suivants: du vertige, un affaiblissement dans les mouvements musculaires, un ralentissement et une irrégularité dans le pouls, une tendance à envahir tous les mouvements volontaires, cette impuissance constituant les prodromes d'une paralysie qui se serait propagée aux muscles de la poitrine et aux nerfs qui animent

(1) Hist. de la fève de Calabar, Paris 1873, 38.

tout l'appareil de la respiration, si la dose eût été plus forte.

Mais, en 1862, l'attention du monde médical fut bien plus attirée sur la fève de Calabar par le Dr Th.-R. Fraser, d'Édimbourg, qui, dans sa thèse inaugurale (1), annonça la découverte de la propriété myotique dont est doué, au plus haut point, l'extrait alcoolique de cette semence.

Administré chez l'homme à faible dose, ce poison lui parut produire une sensation particulière dans la région épigastrique et sous-sternale, sensation qui augmentait graduellement, au point même de devenir douloureuse: des éructations et de la dyspnée, des vertiges presque aussitôt suivis d'impuissance des muscles des membres inférieurs.

A dose plus forte, Fraser observa un trouble et une diminution dans la portée de la vision, par suite de contractions de l'appareil accommodateur; en même temps des tiraillements musculaires dans la région pectorale, une augmentation de la sécrétion salivaire, des coliques, des vomissements, de la diarrhée, l'impuissance presque complète ou la paralysie des membres inférieurs; les mouvements cardiaques étaient aussi ralentis.

Par des expériences plus diverses, Fraser étudia spécialement les propriétés remarquables du physostigma sur la pupille qu'il fait contracter. Ces effets, contraires à ceux de l'atropine et de l'hyoscyamine, furent surtout étudiés et confirmés par de nombreux expérimentateurs, en Angleterre, en Allemagne et en France, sur les mammifères et les oiseaux. A côté du nom de Fraser doit se placer celui du Dr Argyll-Robertson, qui contribua à faire connaître la nouvelle découverte et à démontrer son importance capitale

(1) Fraser, *On the charact. of the ordeal Bean of Calabar*, Thèse d'Édimbourg 1862.

dans le traitement des affections oculaires. Citons encore Ogle, G. Harley, Græfe, Houlke, Workman, Woolcott, etc.

La poudre fut donnée par les voies digestives; l'extrait alcoolique fut injecté sous la peau, introduit dans une cavité séreuse ou dans le rectum; les phénomènes physiologiques observés concordèrent toujours entr'eux, se déroulant de la même manière pour atteindre leur maximum avec un degré de précision remarquable. Ils ne variaient dans leur intensité que suivant la dose de matière absorbée.

Nous ne pouvons relater ici les nombreuses expériences auxquelles se sont livrés ces savants. Qu'il nous suffise de présenter leurs résultats dans un exposé d'ensemble.

Action sur le système nerveux. — Le *P. venenosum* jouit d'une propriété dépressive sur le système nerveux; son influence s'exerce sur la moelle épinière et détermine la mort, en paralysant les nerfs qui animent les muscles respirateurs, et quelquefois en arrêtant l'action du cœur lorsque les ganglions automoteurs sont atteints. Si la dose est trop forte, on observe des paralysies rapides des membres et des muscles respirateurs. Aussi, comme le fait remarquer le professeur Harley, cette substance doit être rangée plutôt dans l'ordre des poisons qui agissent sur les nerfs respiratoires, que parmi les poisons cardiaques. La mort est occasionnée par asphyxie ou par syncope, suivant la quantité de poison absorbée.

Action sur l'œil. — La fève de Calabar agit sur la pupille en la faisant contracter, mais là ne se borne pas toute son action qui s'étend à tout le système, à tout l'appareil accommodateur de l'œil. Les modifications qu'elle imprime à la vision normale sont en rapport avec la vigueur de l'effet produit.

1^o *Action sur la pupille.* — Si l'on introduit entre les paupières deux gouttes d'extrait alcoolique dissous dans l'eau

ou dans la glycérine, on remarque d'abord un léger larmolement; peu de temps après, 7 minutes au minimum, 12 à 15 au maximum, suivant les observations de Giralaldès, Græfe et Donders, on constate une légère oscillation dans la pupille, un commencement de contraction; au bout de 10 à 15 minutes, la contraction est à son maximum, et elle ne peut ne laisser qu'une ouverture d'un tiers de millimètre de diamètre.

Quelquefois on observe un léger frémissement des bords de la pupille; ce frémissement, cette oscillation fibrillaire démontrent que la contraction de l'iris peut se faire d'une manière convulsive.

La durée du myosis varie suivant la force de l'extrait employé; il peut persister deux ou trois jours (Græfe et Donders), ou même cinq jours (Fraser). Elle surpasse d'un quart et même de la moitié le rétrécissement que déterminent les causes naturelles. Le relâchement de la pupille commence sept à huit heures après que la contraction a atteint son maximum.

L'instillation d'une solution trop forte provoque un état spasmodique de la pupille, de l'inégalité, de l'irrégularité de contraction; elle peut produire également un spasme des paupières, des contractions douloureuses de l'œil, de l'irritation de la conjonctive, un léger strabisme en dehors.

Le professeur Græfe employait des solutions d'extrait alcoolique dans la glycérine; la solution forte contenait les principes actifs de 20 centigr. de fève par goutte; dans la solution faible, une goutte représentait un décigramme. Il a reconnu que la myopie, la presbytie, n'ont pas d'influence sensible sur le resserrement de la pupille. Pendant que la pupille de l'œil soumis à l'action médicamenteuse se resserre, il se fait une légère dilatation dans la pupille de l'autre œil.

Lorsque le myosis est à son maximum, les objets parais-

sent voilés, car les cercles de diffusion produits par un objet placé au-delà du point normal, diminuent à mesure que la pupille se contracte (Bowman).

On a longuement discuté sur le mécanisme de l'action de ce myotique. Les uns y ont vu un phénomène vasculaire; les autres ont supposé que l'atrésie de la pupille est la conséquence d'une action stimulatrice produite par le médicament sur le nerf moteur oculaire commun, et par suite sur les fibres circulaires de l'iris, innervées par lui (Rajaw). Fraser voit dans ce fait une paralysie des filets nerveux émanés du grand sympathique; cette paralysie a lieu immédiatement après le contact du poison et seulement dans l'œil qui l'a reçu. L'opinion de Fraser est celle qui a le plus d'adhérents.

2° *Action sur l'appareil d'accommodation.* — L'extrait de la fève de Calabar stimule les fibres du muscle ciliaire et le contracte; il change en même temps le degré de courbure du cristallin et contribue ainsi à augmenter le pouvoir réfringent de l'œil. Par ce fait, l'œil devient momentanément myope.

Toutes les fois qu'on instille une solution très faible, le point de la vision distincte étant resté le même, le muscle accommodateur est plus sensible, obéit mieux à l'effet de la volonté. En lisant des caractères de petite dimension, il y a bientôt du trouble. En général, l'étendue du champ d'accommodation se réduit de moitié par la solution forte, d'un quart ou d'un huitième par les solutions plus faibles.

La durée de ces phénomènes est moins longue que celle du myosis; elle ne dépasse jamais plus de deux heures. La contraction inégale, spasmodique du muscle ciliaire, produit quelquefois l'astigmatisme (Bowman). Les effets sont corrigés au moyen de lunettes cylindriques concaves; parfois la puissance visuelle est rendue tellement faible, qu'elle ne peut être corrigée au moyen de verres concaves.

Ces diverses modifications dans la portée de la vision, les troubles dans la forme et la netteté de l'image, l'explication anatomique des causes qui les produisent ont été l'objet d'études profondes et délicates de la part des professeurs Græfe (1) et Donders (2); ces observations ont été vulgarisées en France par Giraldès, vers 1864.

Applications thérapeutiques de la fève de Calabar.

On ne tarda pas à faire de l'action physiologique du nouveau médicament des applications thérapeutiques.

Emploi contre les mydriases. — La première idée qui se présenta à l'esprit, fut celle d'utiliser l'action myotique de la fève de Calabar contre la mydriase artificielle et contre la mydriase pathologique. Hart est le premier qui l'ait employée dans ce but en 1863. Comme l'action de cette dernière substance est moins durable que celle de l'atropine, il employait toujours, dans les cas de mydriase artificielle, des doses de la première, supérieures à celles de l'atropine. La mydriase pathologique, rattachée à une cause morbide de provenances traumatique, rhumatismale, syphilitique, fut très avantageusement combattue par des applications successives, toutes les quatre heures, de l'extrait en solutions préparées à différents degrés d'activité.

Galezowski a employé le même agent contre les amblyopies alcooliques, qui s'accompagnent habituellement de la dilatation de la pupille et du resserrement des artères rétiennes.

Plaies de la cornée et de la sclérotique. — Nuneley l'a utilisé

(1) *Arch. d'ophtalmologie*, vol. 9, 3^e partie.

(2) Donders, *Anom. de l'accom. et de la réfract. de l'œil* (*The new Sydenham Society*, 1864.)

dans les cas de plaies de la cornée et du bord antérieur de la sclérotique. Donders et Græfe s'en sont servis pour contracter les pupilles glaucomateuses, tant que l'iris n'est pas encore atrophié, en vue de préparer l'œil à l'opération de l'iridectomie dans le glaucome.

Adhérences de l'iris à la cornée. — Un des premiers, Giral-dès a indiqué les bienfaits de l'action alternative de la fève de Calabar et de l'atropine dans les cas d'adhérences de l'iris à la cornée, et dans les cas d'ulcères de la cornée.

Hypermétropie et myopie. — La fève de Calabar peut combattre l'hypermétropie, grâce à la propriété qu'elle a de rapprocher le point de la vision distincte; contre la myopie, elle rapproche le point de vision distincte, sans rapprocher le punctum remotum; elle augmente toujours la latitude d'accommodation. C'est le premier agent thérapeutique qui ait été essayé contre cette infirmité.

Erysipèle. — Fraser cite un cas de guérison à la suite de l'ingestion de sept à huit gouttes de teinture par jour.

Chorée et névralgies. — Harley a utilisé avec succès la poudre contre la chorée; Fraser s'en est servi en vue de déprimer l'activité et l'excitabilité des parties inférieures du système rachidien. Il a eu un plein succès dans des cas de gastralgie et de bronchite aiguë; il en a retiré un profit incontestable contre les convulsions générales. Il est à remarquer que, dans sa thèse, Fraser prédit que la fève de Calabar pourra rendre de réels services dans toutes les conditions hypéresthésiques de la moelle épinière, et en particulier dans le tétanos.

Tétanos. — Cette manière de voir n'est pas restée stérile; Holmes Coote, en Angleterre, Bouvier, en France, ont essayé le physostigma contre cet état. Dans un mémoire paru en 1867,

E. Watson (1) reconnaît que l'action paralyso-motrice de la fève de Calabar peut empêcher, mieux que ne le fait le curare, les convulsions tétaniques. Mais il faut l'administrer à des doses répétées. 15 à 20 minutes après chaque prise du médicament, la pupille se contracte, et, pendant une heure, il y a relâchement des muscles. Mais cette amélioration disparaît bientôt, les pupilles se dilatent de nouveau et le tétanos peut apparaître. Il s'agissait de tétanos traumatiques dans ces observations. Bourneville (2) a observé les mêmes faits, dans les mêmes conditions, dans le service de Giraldès.

M. G. Sée aurait guéri, avec de l'extrait de la fève, deux malades atteints de tétanos rhumatismal.

Sécrétions. — On regarde la fève de Calabar comme un stimulant des sécrétions : sécrétions mucipare, lacrymale, salivaire (Fraser), sudorale (Watson).

Affections parasitaires. — Enfin, comme application topique, on peut citer son action efficace contre les affections parasitaires de la peau. Les naturels du Calabar utilisent contre la vermine l'infusion des graines dépourvues de leurs enveloppes.

Formes pharmaceutiques.

Les ophtalmologistes ont toujours donné la préférence à l'extrait, qui se prépare de la façon suivante :

Extrait de fève de Calabar.

Fève de Calabar.	1000 gr.
Alcool à 80°.	5000 —

(1) Watson, *The Lancet*, 2 mars 1862.

(2) Bourneville, Société de biologie 1867.

On réduit les semences en poudre très fine; on les fait digérer deux heures dans le bain-marie d'un alambic, à une douce chaleur, avec un litre d'alcool. On introduit ensuite dans un percolateur; quand le liquide résultant de cette digestion cesse de couler, on verse un autre litre d'alcool bouillant et l'on répète ce traitement jusqu'à liqueur incolore. On réunit les solutions et l'on distille de façon à recueillir l'alcool. On termine l'opération au bain-marie jusqu'à consistance d'extrait, en remuant constamment à la fin de l'opération pour avoir un produit homogène; 1000 grammes de semences donnent 25 à 30 grammes d'extrait en consistance pilulaire (Codex 1884).

M. Kennedy (1867) a proposé l'addition de la glycérine et la méthode suivante:

Fève en poudre moyennement fine.	373 gr. 236
Alcool à 95°	243
Eau distillée.	90
Glycérine.	30

On mélange l'alcool, l'eau et la glycérine; on humecte la poudre avec 135 grammes du liquide; on met dans un percolateur conique et l'on couvre la surface d'un disque de papier. On verse le reste du liquide, on bouche le percolateur avec soin, on laisse quatre jours dans un endroit moyennement chaud, on enlève le bouchon et l'on épuise par un mélange d'alcool (3 parties) et d'eau (1 partie). On récupère l'alcool par distillation et l'on évapore au bain-marie en consistance suffisante.

La glycérine conserve à l'extrait sa mollesse et le rend plus facile à manipuler, surtout pour faire des pilules.

M. A. Gibson (1) a reconnu que le degré de l'alcool a une certaine influence sur la richesse en alcaloïdes des extraits.

(1) A. Gibson, *Pharm. Journ.* 1885.

Ayant pris quatre onces (angl.) de semences en poudre grossière et les ayant fait macérer et percoler avec divers alcools suivant les formules officinales, il a obtenu :

A. — Avec *Rectified spirit* à 83° = 21 onces de percolé =
= extrait 23 grains 1, soit 1,32 p. 100.

alcaloïde 1,155 — 5 —

Cet extrait était brun pâle, homogène, visqueux.

B. — Avec de l'alcool à 66°, 19 onces de percolé =
= extrait 79 grains 8, = 4,56 p. 100.

alcaloïde 2,086 = 2,06 —

Cet extrait était semblable au précédent, un peu visqueux entre les doigts.

C. — Avec l'alcool à 58° = 19 onces de percolé =
= extrait 115,9 grains = 6,2 p. 100.

alcaloïde 2,086 = 1,8 —

Extrait brun, homogène, fibreux.

D. — Avec de l'alcool *Proof spirit* à 50° = 15 onces de percolé =

= extrait 165,3 grains = 9,44 p. 100.

alcaloïde 1,983 = 1,2 —

En somme, l'alcool à 66° paraît être celui que l'on devrait choisir pour épuiser les semences de leurs alcaloïdes. Les autres entraînent beaucoup d'extractif.

La méthode du Codex donne de bons résultats. Toutefois elle a des inconvénients considérables, lorsqu'il s'agit de la fabrication en grand.

M. P. Mac Evan (1), ayant analysé plusieurs extraits du commerce, a trouvé qu'ils variaient beaucoup de consistance

(1). P. Mac Evan *Pharm. Journ.* 1885.

et de teneur en alcaloïde et en extractif. Leur couleur était d'un noir brun et non d'un brun pâle, comme elle devrait être. Voici le résumé des observations de cet auteur:

Extrait N° 1.— Presque granuleux, présentant de petits grains noirs dans un extrait gras brun; il avait une odeur de naphte.

0 gr. 525 ont donné: Extractif 0,27 = 51,42 p. 100

Alcaloïde 0,055 = 10,47 —

N° 2.— 0 gr. 53 ont donné: Extractif 0,195 = 36,79 —

Alcaloïde 0,03 = 5,66 —

N° 3.— 0 gr. 55 ont donné: Extractif 0,3 = 54,54 —

Alcaloïde 0,03 = 5,45 —

N° 4.— 0 gr. 155 ont donné: Extractif 0,07 = 45,15 —

Alcaloïde 0,006 = 3,87 —

Ces trois échantillons ont laissé, avec le temps, surnager de l'huile; le N° 4 était à demi-liquide.

N° 5.— 0 gr. 45 ont donné: Extractif 0,315 = 70 p. 100

Alcaloïde 0,08 = 6,6 —

N° 6. — 0 gr. 5 ont donné: Extractif 0,255 = 52 —

Alcaloïde 0,008 = 1,6 —

N° 7. — 0 gr. 54 ont donné: Extractif 0,42 = 77,7 —

Alcaloïde 0,006 = 1 —

Ces trois derniers se mêlaient facilement à l'eau, ce que ne doit pas faire un bon extrait.

Ainsi que l'a fait observer M. J. Regnault, cette variation très grande des extraits du commerce tient évidemment et en premier lieu à la raison suivante: lorsque l'on applique la méthode du Codex au traitement de plusieurs kilogrammes de semences pulvérisées, l'écoulement de l'alcool se fait dans l'appareil à lixiviation avec une grande lenteur. De la sorte, c'est avec de l'alcool froid que l'on veut déplacer les principes solubles, disséminés en proportion extrêmement faible dans une énorme masse de substance amylacée.

M. Regnault (1) a proposé la modification suivante, adoptée généralement pour les opérations en grand. Par sa méthode, les semences pulvérisées sont réellement soumises à l'action de l'alcool bouillant. On prend :

Fève de Calabar.	5000 gr.
Alcool à 80°.	25000 —

On soumet la poudre pendant 10 minutes à l'ébullition avec 10 kilogr. d'alcool ; on jette le mélange sur une forte toile de coutil, et lorsque la solution cesse de couler, on exprime, à l'aide d'une forte presse, le liquide interposé dans le marc ; le résidu est traité de la même façon, à trois reprises différentes, par les 15 kilogr. restant. Les liqueurs réunies, filtrées au papier, sont soumises à la distillation ; lorsqu'on a recueilli à peu près 20 kilogr. d'alcool, on arrête l'opération et l'on termine l'évaporation de l'extrait à la température du bain-marie.

Cet extrait a une couleur brune, une odeur à peine sensible, une saveur amère. Il est imparfaitement soluble dans l'eau, dans laquelle il donne une solution opalescente, colorée en vert-brunâtre ; il est entièrement soluble dans la glycérine et l'alcool à 60° ; il ne colore pas l'éther à 66°.

M. Kennedy a donné la formule suivante d'un extrait fluide :

Fève en poudre moyennement fine. .	497 gr. 60
Alcool à 95°.	473 — 11
Eau distillée.	118 — 40

On mouille la poudre avec 178 gr. de liquide ; on place dans un percolateur conique, on couvre d'un disque de papier et l'on ajoute assez de liquide pour que l'écoulement com-

(1) Soubeiran et Regnault, Traité de Pharmacie, t. II, 1887.

menge ; on ferme le bas de l'appareil avec un bouchon, et on abandonne pendant quatre jours dans un endroit moyennement chaud ; on enlève le bouchon et l'on épuise par le reste du liquide, en mettant de côté les 335 premiers grammes. On évapore le surplus jusqu'à 148 gr. 40, on mêle à la partie réservée et l'on filtre après quelques jours.

Cette préparation est peu employée, mais elle est très commode pour préparer la gélatine et le papier calabarisés, dont il sera question plus loin.

Usages de l'extrait alcoolique. — A l'intérieur, on peut le donner dans de l'eau, ou mieux dans du vin ou en pilules, à la dose de 1 à 3 centigr.

Pour l'usage ophtalmologique, on l'a employé de diverses manières : Follin le délayait à l'aide d'un pinceau imbibé d'eau distillée, et il l'appliquait sur la face interne de la paupière inférieure ; il était difficile de doser dans ce cas le médicament employé. Giraldès préférait une solution de 1 p. de l'extrait dans 5 p. de glycérine : il l'appliquait au moyen d'un pinceau entre les deux paupières. Le glycérolé avait sur la solution aqueuse l'avantage de se conserver très bien.

Les autres formes pharmaceutiques de la fève de Calabar sont les suivantes :

Papiers calabarisés. — Collyre sec.

On prépare ces papiers par trois ou quatre immersions successives de papier Berzélius dans de la teinture de fève de Calabar ; on laisse sécher chaque fois.

On préfère recouvrir le papier de 2 mill. d'extrait par centimètre carré.

Hart apporta, en 1864, une modification importante, en remplaçant le papier par la gélatine purifiée. Il préparait de

petites rondelles dures et flexibles, comparables aux pains à cacheter transparents, qui se dissolvent rapidement au contact des larmes dès qu'elles sont appliquées sur la conjonctive.

M. Kennedy (1877) a indiqué la formule suivante:

Gélatine calabarisée. — Gélatine. 1 gr. 95
Eau distillée. 54 —
Glycérine. 20 gouttes.
Ext. fluide de phos-
tigma. 0 gr. 066.

On dissout la gélatine et la glycérine dans l'eau; on filtre chaud dans un entonnoir chauffé; on ajoute l'extrait fluide et l'on évapore; quand l'on a une bonne consistance, on étale sur du verre ou un marbre un peu graissé et chaud, et l'on couvre d'un autre verre qui presse dessus. Quand la préparation est ferme, on retire les verres et l'on divise en 100 petits carrés égaux de 3 millim., ou en ronds. La glycérine empêche la gélatine de devenir cassante.

Poudre de fève de Calabar.

Les semences sont concassées, séchées à l'étuve, pilées presque sans résidu dans un mortier couvert et passées à travers un tamis de soie fin.

La dose pour un adulte est de 3 à 6 grains (Harley); elle est à peu près sans saveur; on en fait des pilules de 5 centigrammes, que l'on donne à la dose de huit par jour (Giraldès).

Teinture de fève de Calabar.

On fait macérer 10 jours : Fèves pulvérisées 1 partie

Alcool à 80°. . . . 5 —

On passe avec expression et l'on filtre. Si l'on prend 1 de fève et 10 du mélange (alcool 3, eau 1), on a une teinture dont 15 gouttes représentent exactement 25 cent. d'extrait (Ebert, 1871).

M. Kennedy (1877) a donné la formule suivante :

Fève en poudre moyennement fine. 124 gr. 40

Alcool à 95° 710 —

Eau distillée 236 —

Mêler l'alcool et l'eau ; mouiller la poudre avec 60 gr. de liquide, placer dans un percolateur conique que l'on couvre d'un disque de papier ; ajouter 178 gr. du liquide, boucher, laisser quatre jours ; puis enlever le bouchon inférieur et verser du liquide pour avoir 1200 gr. L'épuisement sera complet.

La teinture fut bien vite rejetée de la pratique, à cause de ses propriétés irritantes ; l'instillation d'une seule goutte fait couler de suite un flot de larmes, qui entraînent une grande partie du médicament.

Glycérolé d'extrait alcoolique.

On le prépare au dixième, au vingtième ou au centième en faisant dissoudre, à l'aide d'une douce chaleur, l'extrait dans la glycérine (J. Maisch, 1877).

Cette préparation était employée par les médecins anglais, en 1873, contre les constipations habituelles et opiniâtres.

Ils donnaient, quatre fois par jour, 4 gouttes d'une solution renfermant :

Extrait de fève de Calabar. . . . 0,24 centigr.
Glycérine. 8 gr. (1).

Dans ces dernières années, en Allemagne, on a vanté cette même préparation comme un remède héroïque à opposer à la constipation opiniâtre des vieillards. Son action a paru rapide et sûre dans l'atonie de l'intestin, caractérisée par la flatulence, le météorisme survenant après les repas, une sensation de pesanteur dans l'épigastre, la constipation habituelle (professeur Leyden (2), de Berlin). On a donné ce médicament sous la formule de :

Extrait de Calabar. 0,01 centigr.
Glycérine 30 gr.

10 gouttes par jour.

Les malades sont bien soulagés, mais le bénéfice est rarement durable, et si le remède est continué pendant quelque temps, des phénomènes d'intoxication peuvent survenir.

Falsifications et altérations de la fève de Calabar.

Nous avons déjà signalé une autre espèce de *Physostigma*, le *P. cylindrospermum*, deux fois plus actif que le *P. venenosum* (Holmes) (3). Il importe donc de les reconnaître.

Le *P. cylindrospermum* a ses semences plus longues, d'un brun-rougeâtre ; le hile n'est pas prolongé jusqu'au micro-pyle.

(1) *Britisch Med. Journ.*, 1872 et *Bull. gén. de thérap.*, 1873, t. LXXXIV, p. 87.

(2) *Med. and Surg. Rep.*, 1883.

(3) Holmes, *Pharm. Journ.*, 1879, t. IX, p. 913.

On a donné aussi, sous le nom de fève de Calabar, des graines d'*Entada scandens* (1878).

Fraser reçut du vieux Calabar des graines percées de nombreux trous circulaires et adhérant plusieurs entre elles au moyen d'une assez grande quantité de filaments soyeux. En les désagrégeant, il trouva un nombre considérable de larves vivantes, quelques-unes à l'état de nymphes, enfermées dans des cocons grisâtres. A l'intérieur, la place de l'amande était occupée presque entièrement par deux assises de ces chenilles et leurs cocons. L'insecte parfait fut reconnu être un Lépidoptère, de la famille des Tinéidés, le *Deiopeia pulchella*. C'est là un fait de plus de la possibilité, pour certains êtres inférieurs, de s'accommoder de substances qui sont des plus toxiques pour les animaux supérieurs. Nous ne citerons que pour mémoire l'*Anthonomus druparum*, qui se nourrit de l'amande du *Prunus cerasus*, laquelle contient de l'acide cyanhydrique.

CHAPITRE II.

II. — ÉTUDE CHIMIQUE DE LA FÈVE DE CALABAR.

En même temps qu'elle donnait lieu à des expériences physiologiques du plus haut intérêt, la fève de Calabar était remarquablement étudiée au point de vue chimique. Les études ont surtout porté sur les graines, qui seules, d'après Fraser, sont actives, les essais tentés avec les tiges n'ayant donné aucun résultat.

Les premières recherches des chimistes eurent en vue le principe immédiat, auquel cette substance doit sa propriété; mais, malgré les investigations de B. Edwards (de Liverpool), Hart, Jobst et Hesse, ce principe resta quelque temps inconnu.

1° *Histoire de la Physostigmine. — Ses caractères.* — Cependant, ces derniers chimistes découvrirent (1), en 1863, en même temps que de l'amidon, une huile fixe, du sucre, un produit impur, jaune-brunâtre, incristallisable, qui leur parut être l'alcaloïde auquel la fève de Calabar devait ses propriétés. Ils le nommèrent Physostigmine. Ils l'avaient retiré des cotylédons, en traitant la solution de l'extrait alcoolique par l'acétate de plomb neutre, puis par l'acétate de plomb basique, et précipitant le plomb par H^2S ; la liqueur, évaporée au bain-marie, laissa un résidu qui, repris par l'alcool,

(1) Jobst et Hesse, *Ann. der Chim. und Pharm.*, de Liebig, 1864, 115.

abandonna à l'évaporation un résidu rouge, l'acétate de l'alkaloïde ; cet acétate fut traité par le bicarbonate de soude, et la physostigmine fut enlevée par l'éther ou la benzine.

Ce procédé a été ultérieurement modifié ; on neutralise l'extrait alcoolique par la magnésie calcinée ; ce moment est arrivé quand le liquide a acquis une couleur brune ; on évapore à une douce chaleur et l'on agite avec de l'éther à plusieurs reprises jusqu'à ce que le liquide ne cède plus rien aux acides ; on le reconnaît aisément au moyen d'un morceau de papier blanc non collé, qu'on avait introduit dans le mélange, car, de brun qu'il était devenu, ce papier se décolore à mesure que l'alkaloïde s'en va. Alors on réunit les liqueurs éthérées ; on agite avec quelques gouttes d'acide sulfurique faible ; il en résulte deux couches, dont la supérieure, éthérée, ne contient que des matières indifférentes. Le sulfate d'alkaloïde se trouve dans la couche aqueuse ; on sépare celle-ci, on la traite par de la magnésie, et enfin par de l'éther qui sépare l'alkaloïde ; on évapore, et l'on a une masse brune, amorphe.

La physostigmine est soluble dans beaucoup d'eau ; sa solution aqueuse a une saveur faiblement brûlante, une réaction nettement alcaline ; exposée à l'air, elle devient bientôt rouge, et quelquefois d'un bleu foncé, par suite d'une décomposition partielle de l'alkaloïde. La coloration rouge peut même s'observer dans une infusion aqueuse de quelques cotylédons ; elle disparaît sous l'action de H^2S ou de SO^2 , mais reparaît quand on enlève, par évaporation, ces agents réducteurs.

L'ammoniaque, la soude caustique, l'alcool, le chloroforme, les acides, dissolvent très bien l'ésérine. L'alkaloïde est complètement séparé de la solution éthérée par le noir animal. Dans toutes ces solutions, l'iodure de potassium ioduré donne un abondant précipité rouge-brun ; le perchlo-

rure de fer précipite de l'hydrate de sesquioxyde. Les solutions dans les acides ont le plus souvent une couleur rouge sombre, et plus rarement bleu sombre.

Le chlorhydrate donne un précipité blanc-rougeâtre, floconneux, avec le tannin ou le bichlorure de mercure, un précipité jaune pâle par le chlorure de platine, bleuâtre avec réduction par le chlorure d'or.

Fondue avec l'hydrate de potasse, la physostigmine dégage des vapeurs qui ont une réaction fortement alcaline.

M. F. Mayer (de New-York) obtint, en 1865, une substance presque incolore, susceptible de former des sels cristallisables.

Ultérieurement (1867), M. Hesse attribua à la physostigmine la formule $C^{30}H^{24}Az^3O^4$; il l'obtint incolore et sans goût, se ramollissant à 4° centigr. et fondant à 45°, mais ne supportant pas une température de 100° sans se décomposer, phénomène qui se manifeste par une coloration rouge.

2° Etude de l'ésérine. — En 1865, le docteur A. Vée (1) découvrit et obtint, sous la forme de cristaux bien définis, l'alcaloïde spécial auquel la fève de Calabar doit son action myotique et ses propriétés toxiques. Il l'appela Esérine, du mot Eséré, par lequel les nègres de Calabar désignent les semences du *Physostigma*. Son procédé d'obtention est fondé sur la méthode ingénieuse et féconde de Stas.

Ayant pulvérisé les fèves presque sans résidu, on les épuise par l'alcool à 90° bouillant; on distille pour avoir l'extract, que l'on broie avec un peu d'acide tartrique (pour 1000 gr. de semences, 2 litres d'alcool, 3 gr. d'acide tartrique). On reprend par l'eau, on sursature par le bicarbonate de potasse, on agite avec l'éther et on évapore pour avoir l'ésé-

(1) Compt. rendus, 1865. LX, 1194. Th. de la Faculté de médecine de Paris.

rine. On reprend par l'eau acidulée, on précipite par l'acétate de plomb et l'on filtre; on ajoute un excès de bicarbonate, on filtre et l'on reprend par l'éther. On dissout dans l'eau acidulée et l'on verse un peu d'une dissolution concentrée de bicarbonate de potasse. On obtient des lamelles brillantes, que l'on recueille, lave et sèche aussi vite que possible.

On peut aussi mélanger la poudre (100 gr.) avec l'acide tartrique (1 gr.), faire digérer à plusieurs reprises avec l'alcool à 90° (environ trois fois le poids de la poudre, chaque fois), réunir les liqueurs, distiller et filtrer. Le résidu est évaporé à l'air libre; l'extrait refroidi est délayé dans un peu d'eau et filtré sur un filtre mouillé, afin de séparer les matières résineuses; on agite avec de l'éther deux ou trois fois, et l'on additionne d'un excès de bicarbonate de potasse jusqu'à réaction alcaline. On traite à plusieurs reprises par de l'éther pur, afin de dissoudre l'ésérine que l'on enlève au moyen d'une pipette; on purifie par cristallisations successives dans l'éther.

Ce procédé donne environ 1 gr. d'ésérine pour 1000 gr. de semences; il est probablement susceptible de perfectionnements.

M. Petit (1871) a obtenu de bons résultats de la méthode suivante: épuiser les fèves par l'alcool bouillant à 75°; traiter la liqueur aqueuse acide par le bicarbonate de potasse, reprendre par l'éther, ajouter quelques gouttes d'acide sulfurique et évaporer dans le vide la solution aqueuse de sulfate.

Caractères chimiques.— L'ésérine pure est incolore, mais comme elle s'altère très vite à l'air ou même dans l'eau-mère alcaline, elle est presque toujours légèrement rosée; elle cristallise en lames minces, de forme rhombique; ces cristaux, examinés au microscope, se colorent dans la lumière

polarisée. Dans le commerce, l'ésérine se présente le plus souvent sous forme de paillettes jaunâtres ou de masses amorphes plus ou moins colorées. Elle est peu sapide et a une réaction alcaline.

Elle fond à $+ 69^{\circ}$, se décompose vers $+ 150^{\circ}$, brûle sans résidu et avec flamme lorsqu'on la chauffe sur une lame de platine.

Peu soluble dans l'eau, elle l'est beaucoup dans l'alcool, l'éther, la benzine, le chloroforme, le sulfure de carbone, l'alcool amylique. Sa solution aqueuse est alcaline et se colore, à l'air, en rouge ou rose. L'addition d'une très petite quantité de potasse, de soude ou de chaux en solution au centième, produit un rouge intense sans précipité. Cette teinte passe, après 24 heures, au jaune, au vert et au bleu. Si l'on agite avec du chloroforme, celui-ci se charge des principes colorants; il n'en est pas de même de l'éther, qui reste incolore dans les mêmes conditions.

Cette réaction remarquable peut accuser, dans une liqueur incolore, la présence de moins d'un $\frac{100}{1000}$ d'ésérine (A. Vée). Les carbonates alcalins et la magnésie produisent également cette teinte. D'autres réactions ne sont pas moins caractéristiques: chauffée au bain-marie dans un ballon, au contact d'un excès d'ammoniaque, l'ésérine donne, par évaporation de ce liquide à l'air libre, une magnifique couleur bleue, très soluble dans l'eau; cette solution, traitée par les acides, produit une très belle couleur dichroïque, d'un violet pourpre et transparent par transmission, d'un rouge carmin magnifique, mais trouble et fluorescent par réfraction. Cette réaction est très nette et d'une sensibilité extrême.

Si l'on évapore à sec la solution bleue, elle laisse une substance d'un beau bleu, soluble dans l'eau et l'alcool, cristallisant en prismes allongés, teignant fortement la soie sans mordant (A. Petit).

L'acide azotique et d'autres agents oxydants colorent l'ésérine en jaune intense, quelques gouttes d'acide sulfurique concentré en jaune-orange, puis en rouge en 24 heures. L'addition d'un peu de solution faible de chlorure ferrique donne, si l'on chauffe un peu, une teinte rouge-brunâtre intense; l'addition d'eau donne un bleu clair nuageux (L'Ovosi).

L'ésérine précipite en blanc par l'iodure double de potassium et de mercure, par l'iodure de cadmium et de potassium et par le tannin. L'eau bromée précipite en jaune les solutions diluées au $\frac{5}{1000}$; elle donne une coloration rouge-brun sensible avec 0 gr. 0005; l'iodure double de bismuth et de potassium, l'acide phosphomolybdique, l'iodomercurate de potassium sont aussi très sensibles; l'hypochlorite de chaux colore en rouge quand on traite 1 ou 1 demi-milligr. d'alcaloïde par 1 c. c. d'une solution d'hypochlorite. L'iodure de potassium ioduré donne un précipité kermès.

M. A. Vée reconnaît lui-même, dans son travail, que bien des faits auraient besoin d'être complétés par l'analyse immédiate de l'ésérine, par une détermination plus sévère de sa formule.

Difficultés de l'histoire chimique de l'ésérine. — En somme, nous nous trouvons en présence de deux alcaloïdes. Plusieurs auteurs se sont demandé s'ils sont bien distincts; quelques-uns ont dit non dès le début, et en Allemagne, entr'autre, on n'a jamais cessé de désigner l'alcaloïde de la fève de Calabar, sous le nom de physostigmine.

Pour M. Tison (1), l'ésérine représente seulement l'état de pureté de la physostigmine.

En 1877, MM. Harnack et Witkowsky (2) ont découvert

(1) Tison, Hist. de la fève de Calabar, Paris 1873.

(2) Harnack et Witkowsky, *Pharmac. Journ.*, 1877, d'après *News Remedies*.

deux alcaloïdes dans la fève de Calabar : l'un, appelé calabarine, jouissant des propriétés de la strychnine ; l'autre, la physostigmine, déterminant la paralysie des centres nerveux.

La calabarine se distingue par son insolubilité dans l'éther, sa solubilité plus grande dans l'eau. Les préparations du commerce produiraient des effets variés, en raison des proportions différentes des deux alcaloïdes qu'elles renferment ; quand l'ésérine prédomine, elle tendrait à détruire les effets de la calabarine, et alors apparaîtrait la paralysie. Ailleurs, une forte proportion de calabarine provoquerait des phénomènes tétaniques ; l'insolubilité de la calabarine dans l'éther indiquerait le remplacement de l'extrait alcoolique de la fève de Calabar par l'extrait éthéré.

On pouvait faire des réserves, car la calabarine n'était qu'imparfaitement étudiée. Le débat fut compliqué par les recherches de MM. Jobst et Hesse, qui obtinrent une physostigmine très analogue à celle de Vée, mais non cristallisée. Elle était incolore et plus pure que celle qu'ils avaient fait connaître dans leur première publication.

De son côté, M. Kennedy (1877) préparait de la physostigmine à l'état pur, dans les conditions suivantes :

L'extrait fut traité par un peu d'acide sulfurique dilué, étendu d'eau, filtré, sursaturé par le carbonate d'ammoniaque et agité avec de l'éther fort. L'évaporation laissa la physostigmine impure, unie à une matière rouge, très adhérente. Mais des solutions répétées dans l'éther et des cristallisations successives donnèrent l'alcaloïde pur.

La même année, M. O. Hesse (1) signala une substance nouvelle : la physostérine. Ayant épuisé la poudre par l'éther de pétrole, il fit évaporer et obtint un résidu qui, à la longue, forma une masse butyracée ; l'ayant exprimée

(1) O. Hesse, *Liebig's Annal*, 1879, t. CXCII, p. 175.

pour enlever l'huile et l'ayant fait dissoudre dans l'alcool chaud, il laissa cristalliser, reprit par l'éther et obtint des cristaux brillants, incolores, tabulaires, fondant à $+ 132^{\circ}$ à 133° , se rapportant à la formule $C^{26}H^{44}O, H^2O$. Cette substance, reprise par l'éther de pétrole, le chloroforme, l'éther, était abandonnée par ces dissolvants sous forme d'aiguilles blanches ou soyeuses, dépourvues d'eau de cristallisation. Hesse la considéra comme un homologue inférieur de la cholestérine des pois (Kolbe), $C^{25}H^{42}O$, fusible à $+ 145^{\circ}$ à 146° , à laquelle il attribua l'aspect cristallin de l'ésérine de Vée. A ce titre, il regarda comme défectueuse la substitution de l'éther à l'alcool, en vue de préparer l'extrait, puisque la physostigmine paraissait exister dans la fève dans un état de combinaison, qui la rend insoluble dans l'éther.

Sous le nom de calabarine, M. E. Merck a préparé et livré au commerce un principe cristallisé, qui n'est pas de l'ésérine.

Enfin, M. A. Gibson a préparé (1885) de la physostigmine pure, en traitant l'extrait par l'eau acidulée à l'aide de l'acide acétique, et précipitant par l'acétate de plomb les matières résineuses et colorantes; on filtre et on enlève l'excès de plomb par SH^2 , on fait bouillir et l'on filtre. On évapore à siccité et l'on pèse pour avoir le poids de l'extractif. On dissout dans l'eau distillée, que l'on rend alcaline par du carbonate d'ammoniaque; on agite avec du chloroforme, on décante, on filtre et l'on évapore pour avoir l'alcaloïde.

Nous n'avons malheureusement pas de solution définitive à présenter; toujours est-il que cette multiplicité de produits peut devenir la source de graves erreurs, et nous croyons qu'en présence de toutes ces hésitations, on ne doit se préoccuper, dans la pratique, que de l'ésérine de Vée; on a de cet alcaloïde des sels obtenus dans un état de pureté parfaite,

et qui offrent aux ophtalmologistes des médicaments fidèles et précieux.

Caractères physiologiques et indications thérapeutiques. — Ayant suffisamment insisté sur les propriétés physiologiques de la fève de Calabar, nous n'indiquerons ici que les propriétés plus spéciales de l'ésérine. Il nous suffira, pour cela, de présenter les conclusions des recherches physiologiques de A. Vée, faites en collaboration du Dr Leven.

1° La contraction de la pupille est plus énergique, les troubles de la vision sont plus intenses sous l'action de l'ésérine ;

2° Injectée dans le tissu des animaux, elle détermine une abolition graduelle des mouvements volontaires, un ralentissement des mouvements du cœur, une gêne extrême de la respiration, l'asphyxie et la mort ;

3° Absorbée par la conjonctive, elle peut causer la mort ;

4° L'injection de 1 milligr. dans le tissu cellulaire, l'ingestion dans l'estomac de 4 milligr. de cette substance, peuvent produire chez l'homme des symptômes d'intolérance ; à dose plus élevée, elle produit des accidents sérieux.

M. le professeur Williams (1878) (1) a appliqué l'ésérine au traitement des ulcères de la cornée, dans les cas de perforation menaçante de cette dernière ; la hernie de l'iris a pu être prévenue par cette médication.

Il est à remarquer que l'action sur la pupille est surtout énergique avec l'ésérine de Vée, de laquelle $\frac{5}{10000}$ de millig. déterminent des modifications dans le diamètre de la pupille des lapins.

Sels et formes pharmaceutiques. — On peut employer les préparations suivantes :

(1) *Arch. med. Belges* 1878.

Sulfate d'ésérine.

On l'obtient en saturant rigoureusement une quantité déterminée d'ésérine par de l'acide sulfurique dilué au dixième, ou bien encore en agitant l'éther tenant en dissolution de l'ésérine, avec une solution titrée d'acide sulfurique. On a employé une quantité strictement nécessaire d'éther sulfurique officinal, et l'on verse goutte à goutte l'acide sulfurique de façon à ne pas dépasser le point de saturation ; à ce moment, du reste, il ne se dépose plus de sulfate. Le mélange éthéré doit rester neutre au papier de tournesol. La solution filtrée de sulfate d'ésérine est évaporée rapidement à siccité, à l'aide d'une douce chaleur. On peut sécher à l'étuve à $+ 40^{\circ}$.

Ce sel peut cristalliser en longues aiguilles prismatiques réunies en groupes rayonnés, mais très difficilement ; aussi est-il préférable de le conserver à l'état amorphe et dans un flacon soigneusement bouché, car il est très déliquescent.

Bromhydrate d'ésérine.

Ce sel se prépare comme le précédent, en neutralisant exactement l'ésérine par l'acide bromhydrique incolore.

On évapore dans une capsule que l'on place sous une cloche au-dessus de l'acide sulfurique pour obtenir le sel cristallisé.

On obtient ainsi les cristaux agglomérés en masses fibreuses ordinairement teintées de jaune-rougeâtre, non déliquescentes, et qui se dissolvent en grande proportion dans l'eau.

Salicylate d'ésérine.

Ce sel s'obtient en saturant une solution d'ésérine par l'acide salicylique (1).

Il a été préparé en vue d'avoir une combinaison stable de l'ésérine; en effet, il se présente sous forme d'aiguilles prismatiques, incolores, brillantes, résistant bien à l'action de la lumière (l'expérience a duré trois semaines); ces solutions aqueuses ou alcooliques, enfermées dans un flacon de verre bien bouché, ne commencent à rougir à la lumière diffuse qu'après un ou deux jours, sans prendre jamais la teinte brune que donne le sulfate.

Ce sel se dissout dans 24 parties d'alcool absolu et dans 130 parties d'eau à la température de 14 à 16 degrés centigrades. L'eau bouillante le dissout plus facilement que l'eau froide; les solutions au $\frac{1}{50}$ peuvent être conservées assez aisément limpides pendant une semaine, par un effet de sur-saturation.

Le salicylate d'ésérine contient 66,6 d'ésérine et 33,4 % d'acide salicylique, ce qui correspond, suivant la formule de l'ésérine donnée par M. O. Hesse, à $C^{30}H^{24}Az^3O^4, C^{14}H^6O^6$.

Les sels d'ésérine sont rarement employés à l'intérieur; on donne quelquefois le sulfate en granules de 1 milligr. On ne doit pas dépasser la dose de 5 à 10 milligr., bien que des praticiens l'aient portée à 2 centigr.

On les emploie surtout en solutions pour l'usage externe; on utilise le plus pour cet usage le sulfate, dont on fait un collyre:

(1) E. Merck, *Pharm. zeitsch. für Russland* 1879.

Collyre au sulfate neutre d'ésérine.

Sulfate neutre d'ésérine.	0,02
Eau distillée.	10 gr.

On instille une goutte une ou deux fois par jour.

Le sulfate d'ésérine absolument neutre n'occasionne pas de douleurs au moment de son contact avec la conjonctive, et n'irrite nullement l'œil qu'on vient d'opérer, même si l'on répète trois ou quatre fois les instillations. Cependant à intervalles plus fréquents ou à doses plus fortes, ce collyre a provoqué des douleurs violentes dans toutes les branches de la cinquième paire (Dr Galezowski).

On l'utilise dans le traitement du glaucome, des iritis séreuses, de la mydriase et de la paralysie du muscle accommodateur. On en tire un parti utile dans les ulcères rongeurs de la cornée et dans l'extraction de la cataracte lorsqu'on n'excise pas l'iris.

Pour avoir une puissante action myotique, il faut se servir d'une solution fraîche qui, parfaitement limpide, ne présente qu'une très faible teinte ambrée. Les solutions vieilles de quelques semaines prennent une coloration rose ou rougeâtre; elles renferment alors un produit d'oxydation, la *rubrésérine*, qui n'a ni action toxique ni puissance myotique.

Le chlorhydrate, le bromhydrate, le salicylate d'ésérine peuvent servir aux mêmes usages. Cependant ce dernier agirait moins bien sur la pupille, comme énergie et comme durée; d'autre part, il ne se conserverait pas mieux que le sulfate (Koningstein de Vienne 1879).

On a signalé des falsifications du sulfate d'ésérine.

En 1879, M. Petit a trouvé deux échantillons du prétendu

sulfate d'ésérine, d'origine inconnue, dont l'un donnait une solution blanche, l'autre une solution noirâtre dans l'eau; ils ne renfermaient pas traces d'alcaloïde; traités par l'ammoniaque en excès, ils ne donnaient pas de coloration bleue, alors que des solutions ne contenant que $\frac{1}{50000}$ d'alcaloïde offraient d'une façon très nette la coloration bleue, et, après l'addition d'un acide, la coloration violet-rouge dichroïque caractéristique de l'ésérine.

D'autre part, M. A. Gearts de Yokohama (1) a trouvé deux fois ce sel sous forme d'écailles ou de petites plaques jaunâtres qui, examinées au microscope, n'offraient aucune trace de cristallisation. Ce produit avait une action bien plus faible sur la pupille que le sel pur.

(1) *Journal de pharmacie* Anvers.

CHAPITRE III.

HISTOIRE TOXICOLOGIQUE DE LA FÈVE DE CALABAR ET DE L'ÉSÉRINE.

Nous ne faisons que rappeler pour mémoire, dans ce chapitre, l'usage barbare que font du *Physostigma venenosum* les peuplades du vieux Calabar. Il résulte des récits des voyageurs, entre autres du Dr Daniell, du missionnaire Waddoll, du Dr Hervan, que cette épreuve enlève chaque année plus d'une centaine d'individus à une population de 100,000 habitants.

Les premières observations faites sur les symptômes de l'empoisonnement par cette substance sont dues à Christison, qui, avec un dévouement au-dessus de tout éloge, l'expérimenta sur lui-même, au péril de ses jours. Nous voudrions citer tout au long l'intéressant récit qu'il fait lui-même de l'action du poison surveillée par lui (1).

Nous nous contenterons de retenir sa conclusion, à savoir : que la principale propriété de la fève de Calabar consiste à paralyser le cœur. Pour lui, la paralysie des extrémités serait tout simplement apparente et elle ne dépendrait que du défaut de détermination volontaire.

Ultérieurement, on constata deux autres symptômes très

(1) *The Monthly Journ. of med.*, t. xv, 3^{me} série, 1855, trad. par H. Dor.— Etude phys. de la fève de Calabar.

importants : la contraction de la pupille et les accidents d'entérite.

Harley (1) observa, dans l'application de la poudre de fève au traitement de la chorée, des coliques de courte durée et de légers vomissements; au commencement les pupilles se contractaient et les battements du cœur prenaient une fréquence considérable; le pouls allait jusqu'à 144 et 160 pulsations par minute.

En 1864, à Liverpool, 17 enfants ayant trouvé au milieu de détritits provenant d'un vaisseau récemment arrivé, des graines semblables à de grosses fèves, et qui étaient des fèves de Calabar, les mangèrent et ne tardèrent pas à présenter tous les symptômes d'un violent empoisonnement. Le phénomène le plus frappant était la prostration extrême des forces. Le pouls était très faible, la peau était couverte de sueurs froides; on nota de la diplopie et du rétrécissement de la pupille.

L'ésérine, absorbée par la conjonctive, peut amener la mort, les phénomènes d'intoxication précèdent même la contraction de la pupille. Dans une expérience, on a vu la contraction de cette dernière faire complètement défaut, même dans l'œil qui avait servi de voie d'introduction au poison.

Tous les animaux sont impressionnables à l'action de l'ésérine, mais les animaux à sang chaud plus que les batraciens. Chez les animaux à sang froid, l'action du poison paraît se concentrer sur le cœur; chez les mammifères et les oiseaux, il semble que les organes de la respiration soient les premiers menacés par la paralysie, et que les troubles du cœur ne soient que consécutifs. Chez les chiens, le ralentissement des mouvements du cœur peut être suivi, en 10 minutes, de l'arrêt définitif, en diastole.

(1) *Med Times and gaz.*, janvier et *Edinburg med. journ.*, mars 1864.

L'ésérine porte son action dépressive sur les nerfs moteurs, mais le muscle se contracte encore vivement sous un courant électrique. On a fait ressortir avec raison la ressemblance qui existe sous ce rapport entre la fève de Calabar et le curare (Rabuteau) (1).

La teinture a été expérimentée par le Dr J. De Mello sur les animaux : 5 gout. injectées dans la veine jugulaire d'un lapin ont déterminé, peu de temps après l'opération, un engourdissement des extrémités postérieures. L'injection de 15 gout. fut suivie de paralysie du train postérieur, puis de mort après 43 heures. Injectées sous la peau, 5 gout. ne donnent aucun résultat chez le lapin ; 8 gout. paralysent les membres postérieurs, 15 à 20 gout. tuent les animaux. Chez les grenouilles, 5 gout. ont paralysé les extrémités postérieures.

Même quand il est administré par voie hypodermique, ce toxique provoque de violents accidents d'entérite, qui sont accompagnés d'abolition graduelle des mouvements volontaires, d'une résolution musculaire alternant avec les contractures des membres, du ralentissement des mouvements du cœur, d'une gêne extrême de la respiration ; puis surviennent l'asphyxie et la mort (Pander) (2).

Au fond, la fève de Calabar se montre à nous essentiellement comme un agent paralyso-moteur qui, de même que le curare, n'a pas d'influence sur l'irritabilité musculaire, ni sur les nerfs sensitifs. Elle n'agit que sur les nerfs moteurs.

Élimination — L'alcaloïde passe rapidement dans la salive et la bile ; on peut le retrouver pendant un certain temps dans l'estomac et les intestins, puis dans le foie et dans le

(1) Rabuteau, Traité élém. de therap. et pharmacol., 1884, p. 517.

(2) Pander, Bull. soc. chim., t. xviii, p. 416.

sang. Il est aussi éliminé par les reins, et on doit toujours le rechercher dans l'urine. La putréfaction le détruit rapidement (Pander). Dragendorff n'a pu en retrouver 2 milligram. dans 100 c. c. de sang au bout de trois mois.

Antagonistes. — On a cru, dès les premiers temps, que la strychnine devait être l'antagoniste de l'ésérine. Mais on sait qu'un antagonisme véritable ne peut exister entre ces deux substances, puisqu'elles agissent sur des parties du système nerveux toutes différentes.

L'antagonisme de l'ésérine avec l'atropine et la morphine a été l'objet de nombreuses controverses. Le premier a été signalé par Kleinwachter (1864); il a été étudié par Bourneville et Fraser (1870). En effet, si l'on emploie simultanément ou successivement l'atropine et l'ésérine en injections, on observe une combinaison des effets propres à chacune de ces substances qui, réunies, semblent produire une surexcitation réflexe, rappelant celle qu'amène la strychnine; et cependant l'atropine et l'ésérine isolées émoussent ou détruisent cette excitabilité (R. Bartholow) (1).

Les doses paraissent influencer considérablement sur cet antagonisme; des quantités toxiques d'atropine ne neutralisent pas des doses toxiques d'ésérine, et les deux poisons cumulent leurs effets; de petites doses d'atropine, au contraire, peuvent annihiler des doses toxiques d'ésérine (Fraser).

L'antagonisme entre l'ésérine et le méconate et le chlorhydrate de morphine a été admis par quelques expérimentateurs; mais ce point demande à être élucidé.

M. J.-H. Bennet (2) a signalé l'antagonisme avec l'hydrate

(1) R. Barth., *The practitioner*, vol. v, p. 27.

(2) J. H. Bennet, *Brit. med. jour.*, 1874, 495.

de chloral. Là, encore, il ne faut pas dépasser un minimum de dose du poison, et il ne doit pas y avoir trop de temps entre l'ingestion des deux substances. De plus, l'ésérine ne neutralise l'action toxique du chloral que quand elle est donnée après celui-ci. Le même auteur a étudié l'antagonisme avec le sulfate d'atropine, et constaté que la limite de cet antagonisme est plus restreinte que ne l'a dit Fraser.

Rappelons ici l'action bienfaisante du café contre l'empoisonnement par la fève de Calabar.

Recherche toxicologique. — En raison de la facile décomposition de l'alcaloïde sous l'influence de la lumière ou de la chaleur à 40° à 50°, l'extraction par les liquides acides ne se fait qu'à une température peu élevée et autant que possible dans l'obscurité. On retire l'ésérine des solutions alcalines par la benzine, l'alcool amylique, le chloroforme, mais non par le pétrole. Les solutions acides n'en cèdent aux dissolvants qu'une quantité si faible, qu'on ne peut en constater la présence qu'à l'aide de sa réaction physiologique sur l'œil d'un chat.

Nous venons d'indiquer le meilleur réactif. On obtient toujours, au bout d'un quart d'heure, la contraction de l'iris, pouvant aller jusqu'à l'occlusion ; elle a même lieu sur l'œil d'un animal mort depuis quelque temps.

On applique directement sur la conjonctive ou le pourtour de l'œil.

Nous n'avons pas à rappeler ici les caractères chimiques qui permettront de reconnaître l'ésérine dans un cas d'empoisonnement.

FIN.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 16 novembre 1887
Le Recteur de l'Académie,
Correspondant de l'Institut,
G. CHANCEL.

Vu :
Montpellier, le 16 novembre 1887
Le Directeur de l'Ecole,
J.-E. DIACON.

LISTE DES PRÉPARATIONS.

Iodoforme.

Chlorure ferrique.

Hyposulfite de soude.

Calomel à la vapeur.

Ammoniaque pure.

Eau de laurier-cerise.

Poudre de cantharides.

Tannin.

Crayons de tannin.
